

CSP-HOR研究 さらにHTAをめざして



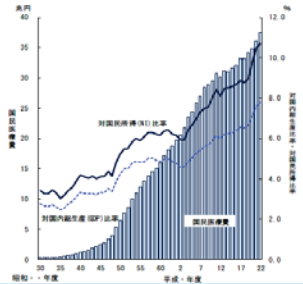
(公益法人)パブリックヘルスリサーチ・臨床研究支援事業(CSP)担当
 NPO日本臨床研究支援ユニット理事長
 スタットコム(株)取締役会長
 NPO日本メディカルライタ協会理事長
 (一般社団)日本臨床試験学会代表理事
 (一般社団)日本保健情報コンソシウム理事長
 中央大学理工学部 人間総合理工学科 生物統計学
 東京大学名誉教授
大橋靖雄

高齢に伴い医療費は急速に増加している。
 新薬・新医療機器の費用は増加している(とくにがん分野)。
 国民皆保険制度を維持するとすれば、何らかの効率化をおこなわなければならない。

1 国民医療費の状況

図1 国民医療費・対国内総生産及び対国民所得比率の年次推移

平成22年度の国民医療費は37兆4202億円、前年度の36兆67億円に比べ1兆4135億円、3.9%の増加となっている。
 人口一人当たりの国民医療費は29万2200円、前年度の28万2400円に比べ3.5%増加している。
 国民医療費の国内総生産(GDP)に対する比率は7.81% (前年度7.60%)、国民所得(NI)に対する比率は10.71% (前年度10.51%)となっている。
 (図1、表1、統計表第1表)



適正な医療資源配分とは？

- ◆ 実は費用(社会に与えるコスト)の実態把握は困難
 たとえば糖尿病 直接医療費は1.2兆だが...
- ◆ 特定の疾患に対する治療法(薬剤)選択
 ジェネリック、OTC
 公費か私費か(混合医療)
- ◆ 治療戦略の選択
- ◆ 治療から予防へ
 糖尿病を30%予防できればがん治療は無料化可能
 (東北大学・鯉沼教授の試算)

そもそも「適正」をどう判断するか？

まず言葉から

- ◆ QOL
 Quality of Life
- ◆ QALY
 Quality-Adjusted-Life-Year(s)
- ◆ PRO
 Patient Reported Outcome
- ◆ HTA
 Health Technology Assessment

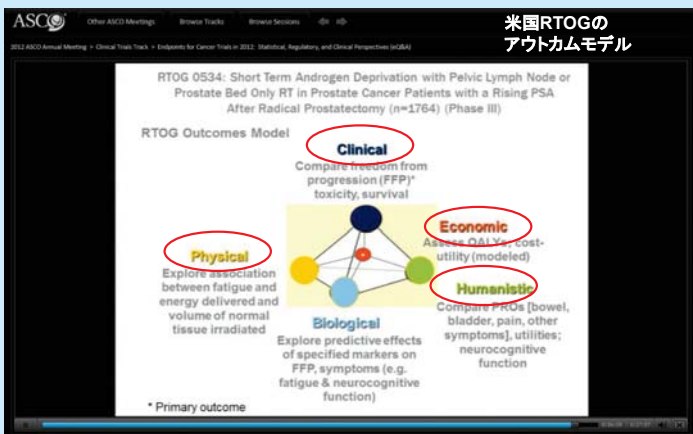
健康アウトカム(成果、結果、エンドポイント)

- ◆ Benefit
 薬の場合は薬理的有効性から有用性effectiveness
 治癒、生存率、生活機能・自立度
 健康関連QOL、患者満足度
 - ◆ Harm
 有害反応(副作用) 短期・長期(発がん含む)
 健康関連QOL、患者満足度
- 限られた資源の中で ... 費用対(アウトカム上の)効果の
 医療経済評価が求められている

2012ASCO Educational Session 'Endpoints' (D.Bruner)



2012ASCO Educational Session 'Endpoints' (D.Bruner)



QALYによる医療経済評価 Quality-Adjusted-Life-Year(s)

- ◆ 英国NICE(National Institute for Health and Clinical Excellence)をはじめとして、カナダ、オーストラリア、ヨーロッパ諸国、韓国、...

アウトカム指標に関する各国ガイドラインの扱い方

QALYを推奨	イギリス・アイルランド・ノルウェー・タイ・ニュージーランド・など
QALYやLYなど適宜選択	オーストラリア・オランダ・カナダ・スウェーデン・韓国・フランス・(米国AMCP) など
QALY以外を推奨	なし

五十嵐中「諸外国のアウトカム研究およびHTAの動向」、2013年7月13日 第7回 CSP-HOR年会 @東大伊藤謝恩ホール
 第1部:日本と諸外国のアウトカム研究の動向
 第2部:アウトカムに関する個人と社会の選択

NICE technology appraisal guidance (Non-small cell lung cancer)

As of Feb. 2013

Treatment	Setting	Status
Afatinib	Second line	Suspended
Afatinib (EGFR mutation +)	First line	In development
Bevacizumab	First line	Not recommended
Crizotinib	Second line	In progress
Erlotinib (EGFR mutation +)	First line	Recommended
Erlotinib	Second line	Recommended
Erlotinib	Maintenance	SD: Not recommended
Gefitinib (EGFR mutation +)	First line	Recommended
Gefitinib	Second line	Not recommended
Doc, GEM, Pac & VNR	First line	Recommended
Pemetrexed	First line	Recommended
Pemetrexed	Second line	Not recommended
Pemetrexed	Maintenance (SMT)	Recommended
Pemetrexed	Maintenance (CMT)	In progress

厚生労働省保険局でも保険償還にQALYデータを利用することを検討(平成28年から試行)

日刊薬業 第13742号

費用対効果、薬価反映は次々再算定か

医療品の保険償還への活用事例を

中国協会の費用対効果評価が2016年度に試行導入され、一部の条件を満たす「既収載品の再算定」は進められる可能性が高まった。厚生労働省が24日に開いた中薬協・費用対効果評価専門部会で、支払い額、影響額の見解が一致した。スケジュール感や目的の議論を踏まえると、企業は16年度以降に対象品の関連データを提出し、その後改めて費用対効果の算定を基にした再算定が行われる可能性が高い。費用対効果の算定が完了した。厚生労働省は24日の専門部会に試行導入の在り方について資料を提出。費用対効果の工程をデータ提出▽再分析▽アプレイズ(評価)▽V2のような段階と方式で使うかなどを意見交換。二工程ごとに論議を繰り返した。データについては、算定準備が完了して再算定が可能な段階まで、企業に提出を義務付ける。企業が準備する場合は、対象品目ではなくとも任意で提出を認めるとした。再分析では、公的な専門体制で実施するとして、厚労省内部での対応が、既収載品の再算定に必要となる。公的な体制を新たに設置するかを示した。アプレイズについては、部会で行うか、新たな専門機関を新設するかの議論も進んだ。意思決定では採用時期を収載時と収載後に分け、収載時は「既収載品」と「償還後の再算定」を、収載後は「償還後の再算定」と「再算定」を挙げた。議論では、16年度の試行導入に際しては「償還後の再算定」は「既収載品」について前年度末(日本医師会)に「既収載品」は「償還後の再算定」を、既収載品の再算定で使い、先々は収載時の償還後の再算定でも使うべき」と主張。山川博二委員(健保連副会長)も「データの提出や再分析に一定の期間が必要なため再算定からの償還が現実的」と指摘。将来的な新収載品への活用も見据え「償還後の再算定」から、新収載品時に費用対効果の算定が必要がデータをできる限り早く提供していただくことを提議した。石山恵司委員(経団連・社会保険労務士会医療改革部会長代理)も、既収載品の再算定を前提にすべきとし、方代部会委員(日本医師会常任理事)も賛同した。

2013 June 27

試行は既収載品から、どこが「再分析」を行なうか？

2015年(平成27年)8月25日 木曜日 日刊薬業 第14220号

費用対効果、「既収載品の再算定」が濃厚

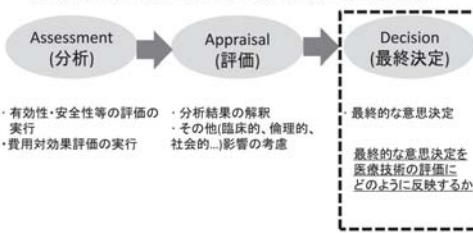
中国協会の費用対効果評価が2016年度に試行導入され、一部の条件を満たす「既収載品の再算定」は進められる可能性が高まった。厚生労働省が24日に開いた中薬協・費用対効果評価専門部会で、支払い額、影響額の見解が一致した。スケジュール感や目的の議論を踏まえると、企業は16年度以降に対象品の関連データを提出し、その後改めて費用対効果の算定を基にした再算定が行われる可能性が高い。費用対効果の算定が完了した。厚生労働省は24日の専門部会に試行導入の在り方について資料を提出。費用対効果の工程をデータ提出▽再分析▽アプレイズ(評価)▽V2のような段階と方式で使うかなどを意見交換。二工程ごとに論議を繰り返した。データについては、算定準備が完了して再算定が可能な段階まで、企業に提出を義務付ける。企業が準備する場合は、対象品目ではなくとも任意で提出を認めるとした。再分析では、公的な専門体制で実施するとして、厚労省内部での対応が、既収載品の再算定に必要となる。公的な体制を新たに設置するかを示した。アプレイズについては、部会で行うか、新たな専門機関を新設するかの議論も進んだ。意思決定では採用時期を収載時と収載後に分け、収載時は「既収載品」と「償還後の再算定」を、収載後は「償還後の再算定」と「再算定」を挙げた。議論では、16年度の試行導入に際しては「償還後の再算定」は「既収載品」について前年度末(日本医師会)に「既収載品」は「償還後の再算定」を、既収載品の再算定で使い、先々は収載時の償還後の再算定でも使うべき」と主張。山川博二委員(健保連副会長)も「データの提出や再分析に一定の期間が必要なため再算定からの償還が現実的」と指摘。将来的な新収載品への活用も見据え「償還後の再算定」から、新収載品時に費用対効果の算定が必要がデータをできる限り早く提供していただくことを提議した。石山恵司委員(経団連・社会保険労務士会医療改革部会長代理)も、既収載品の再算定を前提にすべきとし、方代部会委員(日本医師会常任理事)も賛同した。

2015 June 20

HTA:具体的な評価手法の活用

医療技術評価のプロセス

- 一般的な医療技術評価の意思決定のプロセス
- 費用対効果を含めた様々な要素を考慮して評価を行う。



第9回 中薬協・費用対効果評価専門部会資料

HTAガラパゴス



国立のHTA機関を設立していないOECD加盟国はわずかしかなく、その中には米国と日本が含まれている。

第15回 中薬協・費用対効果評価専門部会資料

HTA機関の形態

(1) 意志決定プロセスに直接関与している機関

- (a) 独立した公的(国立等)研究機関
NICE(イギリス)、CADTH(カナダ)、NICE(アイルランド)、HAS(フランス)、IQWiG(ドイツ)ただし医療経済評価はまだ活用事例なしなど
- (b) 政府の部局あるいは外局、独立行政法人など
TLV(スウェーデン)、PPB(フィンランド)、PBAC(オーストラリア)、PHARMAC(NZ)など
- (c) 保険者・審査機関
CVZ(オランダ)、INAMI(ベルギー)、HVB(オーストリア)、HIRA(韓国)など
- (d) 医薬品の審査機関
NOMA(ノルウェー)、SUKL(チェコ)、INFARMED(ポルトガル)、CDE(台湾)

(2) 意志決定には直接関与しないが、医療技術評価を行う機関

- SBU(スウェーデン)、NOKK(ノルウェー)、KCE(ベルギー)、AUnETS(スペイン)、NECA(韓国)など

第15回 中薬協・費用対効果評価専門部会資料

QOL?

測れるはずがないのに測れると一部の人が信じ、現実的な研究者を辟きさせるもので、富山県などで出現すると曇気様とも呼ばれる(里見・吉村:誰も教えてくれなかった臨床試験の正しい解釈、中外医学社、2011)

◆ 患者の立場にたった評価という点では一致

◆ 認識の違い

客観的な評価・症状

PS、副作用、体重変化、感染、入院日数、(痛みと)鎮痛剤

患者自身による計量心理的特性の主観的評価

(Patient Reported Outcome)

構成概念constructとしてのQOL

患者自身のフィルターを通した認識

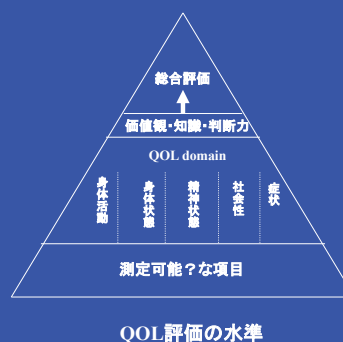
多次元

尺度(調査票)開発

「QOL評価」が嫌いな理由
 福田治彦 2012DEC21 JCOG総合班会議
 (腫瘍内科 2013;12:440-9.)

- ◆ ベースラインも感度も異なる患者評価が「治療法」評価として適切か
- ◆ 副作用に対する評価が医師・患者で異なる(前者が一般に鈍い)なら、医師評価の標準化を行うべきではないか
- ◆ QOL評価自身が患者のQOLを損ねることがある
- ◆ 評価には国際的にヴァリデーションされている調査票を使う必要があるが、しばしばその日本語は不自然である
- ◆ QOL評価専門家のために調査になっていないか
- ◆ そもそも日本文化には言葉によるあからさまな表出を嫌う傾向がある(QOL評価は一神教の世界の産物?)

構成概念constructとしてのQOL



構成概念constructとしてのQOL


構成概念	特性domain	項目item	尺度scale
知能	計算能力 暗記能力	加法 減法	具体的な問題(時間指定含む)
QOL	身体状態 身体活動	疲労感 睡眠	「疲れ気味ですか」という質に4段階で答える

抗がん剤評価におけるQOL調査

- ◆ 日本の医師研究者の態度
新しい領域としての期待
うさんくささ
‘主観的で曖昧なQOL測定にどんな意義があるのか?’
- ◆ 既存調査票の翻訳・導入
EORTC, FACT
- ◆ 日本独自の調査票の開発
QOL-ACD (Kurihara et al.(1999、実質的には1990頃))
- ◆ 第III相試験での利用(1995-肺癌、乳癌)
- ◆ CSP-HORの活動
- ◆ PRO (Patient Reported Outcome)の概念
- ◆ QALY測定と経済評価(?) (GEST研究、CSPOR-SELECT)

<http://www.csp.or.jp/hor/>





SELECT BC試験における HRQOLと医療経済評価

(SELECT-BC: selection of effective chemotherapy for breast cancer)

遠山竜也、渡辺隆紀、下妻晃二郎、白岩 健、福田 敬
毛利光子、上村夕香理、川原拓也、萩原康博、大橋靖雄
向井博文

乳癌学会で発表、乞ご期待
07/02 10-11時 10533

この臨床試験は公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンターが、大鵬薬品工業株式会社から契約に基づき資金提供を受け実施したものである。

CSP-HOR脱毛関連研究の発表(2015乳癌学会)

- 1)「乳癌補助化学療法における脱毛の実態に関する多施設アンケート調査」
 発表者: 渡辺隆紀(仙台医療センター)
 演題番号: OS-1-02-02
 セッション名: 厳選口演2「QOL」
 日時: 2015/07/02(木) 10:00 - 11:00 会場: 第4会場(5F ホールB5)
- 2)「乳癌化学療法レジメン別にみた頭髪の長期的回復-全国アンケート調査から」
 発表者: 矢形 寛(埼玉医科大学 総合医療センター プレストケア科)
 演題番号: PD1-1
 セッション名: ポスター討論71「薬物療法 副作用」
 日時: 2015/07/03(金) 18:10 - 18:50 会場: ポスター会場(B2F 展示ホール)
- 3)「化学療法を受ける乳癌患者の爪の変化の実態-多施設アンケート調査から」
 発表者: 玉井奈緒(東京大学)
 演題番号: OS-1-03-05
 セッション名: 厳選口演3「疫学」
 日時: 2015/07/02(木) 11:00 - 12:00 会場: 第4会場(5F ホールB5)
- 4)「乳癌の化学療法に起因した脱毛に対する予防的介入: システマティックレビュー」
 発表者: 岡田宏子(東京大学)
 演題番号: GP-2-12-35
 セッション名: ポスター掲示「薬物療法②」
 日時: 2015/07/03(金) 8:00 - 8:50 会場: ポスター会場(B2F 展示ホール)

Health related QOL ?

“Does subjective and vague measurement of QOL have any significance?”

“It is much more reliable and clinically significant than measuring natural killer”
 D. Cella (Tutorial of Japan Stat. Assoc., 1996)

“It is relatively uncommon that studies of new drugs in oncology provide unambiguous evidence of a survival benefit. So in trying to assess clinical benefit for patients who are enrolled in oncology drug studies, QOL is becoming an increasingly important component of those types of applications and as a means of assessing clinical benefit for patients who are receiving one kind of therapy or another”

R. Shilsky (ODAC subcommittee, 2000 Feb 10)

Guidance for Industry

Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims

2005, 7
ヨーロッパ医薬品機構評価機構 (EMA)
医薬品評価における健康関連QOL使用に関するガイダンス(ドラフト版)を公表
→内容は柔軟、概要について言及
<http://www.ema.europa.eu/>

2006, Fed Register 71
FDA
医薬品・機器の開発における患者主観的アウトカムの使用ガイダンス(ドラフト版)を公開
→より詳細な言及、推奨形式"should"

2009, FDA
医薬品・機器の開発における患者主観的アウトカムの使用ガイダンスを公開

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Devices and Radiological Health (CDRH)
December 2009
Clinical/Medical

経緯

FDA PROガイダンス

- ◆ 適切に定義され(well-defined)、信頼性の高い尺度で測定された結果は、医薬品の効能表示の裏付け根拠として使用可能である
- ◆ 患者自身が最も良く認識しているか、患者の視点からの測定が最も適切な概念については、PROの使用を推奨する

Basch et al. JNCI 2011; 24: 1808-10.

EDITORIALS

Use of Patient-Reported Outcomes to Improve the Predictive Accuracy of Clinician-Reported Adverse Events

Ethan Basch, Antonia Bennett, M. Catherine Piantanida

Correspondence to: Ethan Basch, MD, MSc, Department of Medicine, Health Outcomes Research Group, and Center for Health Policy and Outcomes, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 307 East 58 St, New York, NY 10028 (email: ebasch@mskcc.org).

Abundant research has now demonstrated that patient and clinician reports of symptoms—and particularly symptomatic toxicities (ie, adverse events) during cancer treatment—provide discrepant yet complementary data (1-3).

How can this help? Can't only the patient or the clinician be "right"? The more patient-centered among us might state that the patient is always right by definition because nobody (not even the most sensitive clinician) can truly know another person's subjective experience. But the more traditional among us might assert that clinicians should be considered right because they have an "objective" perspective based on experience and training, which prevents them from exaggerating or understating what they observe.

In fact, it appears that both the patient and clinician provide information of value, which when combined provides a more accurate understanding of the patient's symptoms. This finding is good news for those of us who are interested in improving the measurement of adverse events in clinical trials and in the clinical setting.

NCI intergroup trial N9741 (7), in which an abundance of life-threatening gastrointestinal serious adverse events was ultimately detected (8). Therefore, availability of PRO data not only enhances the accuracy of clinician CTCAE reports but also may improve safety.

So, operationally how might this work? There are three potential approaches:

- 1) "Independent reporting," in which patient and clinician toxicity data are collected, analyzed, and reported completely separately from each other;
- 2) "Merged reporting," in which patient and clinician data are collected separately and then merged analytically into a single metric; and
- 3) "Collaborative reporting," in which patients directly report symptomatic toxicity information, which is then provided to clinicians to inform their CTCAE reporting.



個々の主観的経験を報告するのに最適であるのは患者、これを疾患の観点から説明するのに最適なのは医師。両者は相補的・・・、時期のCTCAEv5は症状の正確性を向上させるためPROを組み込む予定



GOIM 2903 - v.1.4

EudraCT number: 2009-015807-19

IASLC2013

ClinicalTrials.gov

identifier: NCT0133926

INDUCTION Pemetrexed and cisplatin followed by pemetrexed as maintenance vs carboplatin-paclitaxel and bevacizumab followed by bevacizumab as maintenance: multicenter randomized phase III study in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC): a quality of life oriented phase III trial of the GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale) ERACLE

D. Galetta¹, S. Piscinoti², S. Cinieri³, V. Gebbia⁴, A. Morabito⁵, N. Borsellino⁶, E. Maiello⁷, A. Febbraro⁸, A. Catino¹, P. Rizzo³, M. Montrone², A. Misino¹, D. Rizzi⁹, G. Colucci⁹

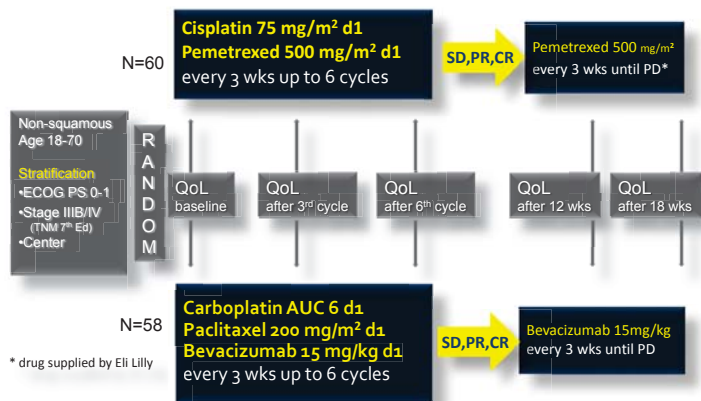
¹Medical Oncology U.O., National Cancer Research Centre "Giovanni Paolo II", Bari, Italy
²Division of Medical Oncology, "S. G. Moscati" Hospital, Taranto, Italy
³Medical Oncology & Breast Unit, "San Pio" Hospital, Bari, Italy
⁴Division of Medical Oncology, "La Maddalena" Hospital, Palermo, Italy
⁵Thoracic-Respiratory Department, National Cancer Institute "G. Pascale" Hospital, Napoli, Italy
⁶Medical Oncology Unit, "Buccheri-La Ferla" Hospital, Palermo, Italy
⁷Division of Medical Oncology, "San Giovanni Rotondo" Hospital, FG, Italy
⁸Division of Medical Oncology, "Francesco Craxi" Hospital, Benevento, Italy
⁹Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM), Italy

Presenter: Domenico Galetta, MD
National Cancer Research Centre "Giovanni Paolo II"
Medical Oncology Division
Bari (Italy)

QOLをプライマリエンドポイントに設定した試験
CSP-BC, HORでも同様の試験を計画中

STUDY DESIGN

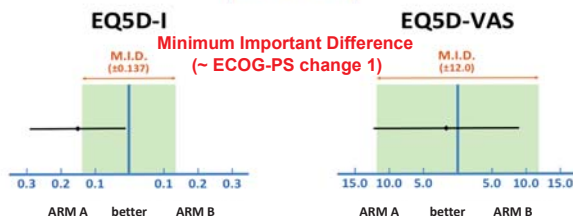
ERACLE IASLC2013



CO-PRIMARY ENDPOINTS

ERACLE IASLC2013

MEAN CHANGE FROM BASELINE (basal to 12 wks)



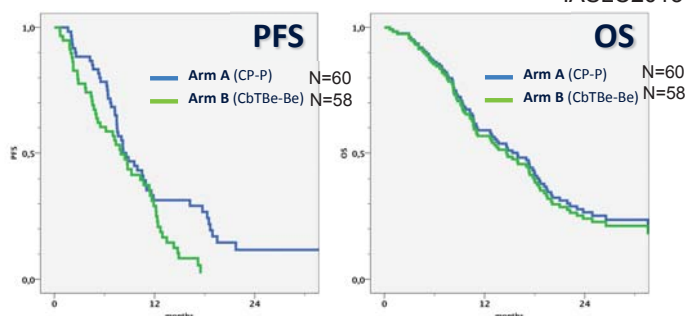
Student's t-test: 2.12 (2P=0.04)
Δ between means: 0.15
95% CI 0.01 to 0.29
Mann-Whitney U: 375.50 (2P=0.04)

Student's t-test: 0.35 (2P=0.73)
Δ between means: 1.82
95% CI -8.60 to 12.24
Mann-Whitney U: 375.50 (2P=0.04)

EQ5D-I = 0.15 (95%CI 0.01 to 0.29); P[Mann-Whitney]=0.04
EQ5D-VAS = 1.82 (95%CI -8.60 to 12.24); P[Mann-Whitney]=0.73

Secondary Endpoints: PFS and OS

ERACLE IASLC2013



Median:
Arm A 8.2 months (95%CI 6.3 - 10.1)
Arm B 8.0 months (95%CI 6.2 - 9.7)

Median:
Arm A 15.3 months (95%CI 10.7 - 19.9)
Arm B 14.7 months (95%CI 9.9 - 19.4)

Hazard Ratio (Cox model) 0.62
(95% CL 0.41 - 0.95)

Hazard Ratio (Cox model) 0.93
(95% CL 0.49 - 1.37)

CSP-HORでは
コンソシウム形式でがん患者QOL (PRO)を
調査する研究を計画中

ご期待ください、そしてぜひ参加ください